

旭赤医誌 27；1～4，2013

腹水・胸水・浮腫を伴う非代償性肝硬変症例に対する トルバプタンの治療効果予測およびその副作用に関する検討

林 秀 美 阿 部 真 美 澤 田 康 司
細 木 弥 生 藤 井 常 志 長谷部 千登美

Key Words：トルバプタン，非代償性肝硬変，腹水・胸水，尿浸透圧

はじめに

非代償性肝硬変症例において，腹水・胸水・浮腫は患者のQOLを大きく損なう病態であり，塩分制限や利尿薬投与による治療が一般的である^{1,2)}が，従来の利尿薬等の治療に反応しない難治例もしばしば経験する。このような症例に対して選択的バソプレシンV2受容体拮抗剤トルバプタン（TLV）が使われるようになった³⁻⁵⁾。TLVは腎の集合管における水利尿を促す薬剤であり，血清K値に影響を及ぼすことなく利尿をつけることができるという特徴がある。これまではうっ血性心不全に対して認可されていたが，肝性浮腫・腹水に対しても効能追加となった。そこで難治性腹水を有する非代償性肝硬変症例に対してTLVによる治療を試みた症例を検討し，その効果や副作用の予測因子の解析を行った。

1 方 法

対象は，スピロノラクトンおよびフロセミドの治療効果が不十分で，治療的腹水穿刺を要す

表 1 対象症例の臨床的背景

年齢(平均値±SD)	68.7±9.4
性別(Male:Female)	12:2
肝炎ウイルス(B: C:nBnC)	1:8:5
大量飲酒歴(有:無)	7:7
HCC合併(有:治療後:無)	3:3:8
C-P score (9以下:10以上)	5:9
フロセミド用量(平均値mg/day)	52.9
スピロノラクトン用量(平均値mg/day)	46.4
カンレノ酸カリウム用量(平均値mg/day)	57.1
トルバプタン開始量(15mg:7.5mg:3.75mg)	6:7:1

る非代償性肝硬変 14 例である(表 1)。平均年齢は 68.7 歳で，男性 12 例，女性 2 例であった。これら 14 症例のうち当院で TLV を導入した 12 症例について治療効果予測の検討対象とした。TLV は 3.75mg・7.5mg（一部症例はうっ血性心不全を伴ったため 15mg）で投与を開始しており，投与前，投与 1 日後，投与 3 日後に肝機能・腎機能・血清電解質などの血液検査と尿検査を行った。初回投与時には内服 6 時間後の尿検査も行った。飲水量および尿量測定，体重測定は投与開始後連日行い，飲水制限は設けなかった。これらの結果をもとに TLV の治療効果予測因子および副作用について検討した。

旭川赤十字病院消化器内科

PREDICTIVE FACTORS OF TOLVAPTAN EFFECT AND ITS ADVERSE EFFECT IN DECOMPENSATED LIVER CIRRHOSIS PATIENTS WITH ASCITES, PLEURAL EFFUSION OR HEPATIC EDEMA

Hidemi HAYASHI, Masami ABE, Kohji SAWADA, Yayoi HOSOKI, Tsuneshi FUJII, Chitomi HASEBE

II 結 果

今回対象となった14症例の肝硬変の成因は、B型肝炎が1例で、C型肝炎が8例、非B非Cが5例であった。大量飲酒歴のある症例は7例であった。肝細胞癌合併例は6例あり、そのうち3例は治療後でTLV開始時にはHCCはCRになっている状態であった。Child-Pughスコアは10点以上の症例が9例と、進行した肝硬変症例が多く含まれていた(表1)。

当院でTLVを導入した12例の体重の変化を示す(図1)。10症例(83%)で2.5kgから最大11kgまでの体重減少効果がみられたが、2症例では投与開始1週間後において体重は増加しており、TLVが無効と判定された。内服開

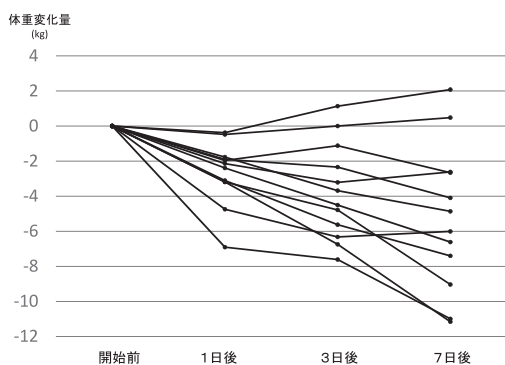


図1 トルバプタン投与時の体重変化

始1週間での体重減少が3kg以上であった7症例を有効群、3kg未満であった4症例を効果不十分群として比較検討を行った。臨床的背景では有効群で年齢が有意に高かったが、その他性別や体重、Child-Pughスコアや肝硬変の成因、飲酒歴の有無、TLV以外の利尿剤の内服量については有意な差は認めなかった。また治療開始前の血中アルブミンや腎機能、電解質にも有意差はなく、内服6時間後の尿浸透圧の変化についても有意差はみられなかった(表2)。

初回のTLV内服前と内服6時間後の尿浸透圧の変化を示す(図2)。12例中9例で内服6時間後に尿浸透圧の低下がみられたが、3例では低下はみられなかった。また、6時間後に尿浸透圧の低下がみられた9症例の経過をみると、内服を継続しても1週間後には浸透圧は前値とほぼ同等まで上昇していた。次に、内服6時間後の尿浸透圧低下量と、内服1週間目の体重変化量との相関を検討した(図3)。9例中6例では正の相関がみられていたが、3症例はこの相関からはずれていた。尿浸透圧の低下があっても体重減少効果がみられなかった2症例は、高度の電解質異常を伴った例と、HCCに対する治療直後で肝不全が進行中の症例であった。逆に尿浸透圧の変化がみられないにも関わらず体重減少効果が得られた例も1例みられ

表2 有効群と効果不十分群の比較

		有効群 7例	効果不十分群 4例	p値
臨床的 背景	年齢(mean±SD)	73±6	64±14	0.038
	性別(M:F)	6:1	3:1	NS
	体重(mean±SD)	68.3±7.7	63.8±8.1	NS
	CP score(mean±SD)	10.1±1.5	9.8±1.7	NS
	成因(B:C:NBNC)	1:4:2	0:3:1	NS
治療前 データ	飲酒歴(有:無)	3:4	2:2	NS
	Alb (g/dl)	2.4±0.3	2.3±0.5	NS
	BUN (mg/dl)	24.5(12.1-52.2)	16.1(11.8-59.0)	NS
	Cre (mg/dl)	1.03(0.6-2.4)	0.79(0.7-2.3)	NS
	Na (mEq/l)	138±3	138±5	NS
治療後 データ	K (mEq/l)	3.9±0.3	4.0±0.8	NS
	Posm (mOsm/kgH)	294±6	278±14	NS
	Uosm (mOsm/kgH)	518±172	421±173	NS
	Uosm低下(6hr)	228±94	219±94	NS

(有効群:1週目の体重減少が3kg以上の症例)

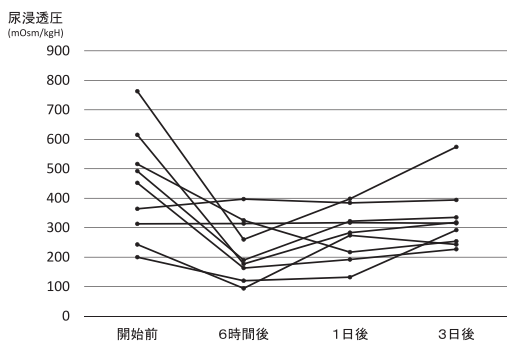


図2 トルパブタン投与時の尿浸透圧の変化

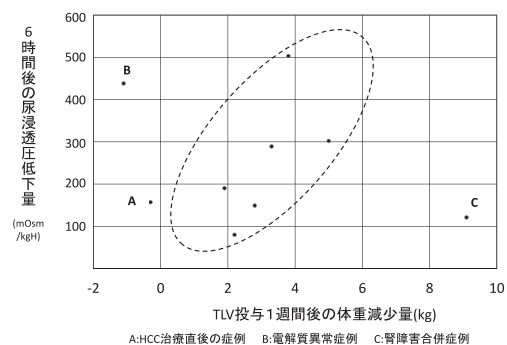


図3 トルパブタン投与時の体重減少量と尿浸透圧変化量の関係

た。この症例は、糖尿病性腎症を合併してCre値が4前後と腎機能が著しく低下した症例であった。

TLV導入による副作用の有無を確認するため、血中Naなどの電解質やCre値の変化を検討したが、これらの数値に有意な変化は見られなかった(図4)。経過中にTLVの副作用のために内服中止となった症例は2例であった。1例は投与翌日には4.9kgの体重減少を認めたが採血結果や自覚症状に変化は認めず内服を継続したところ、投与6日目に脱水による腎前性の腎機能低下と肝性脳症を発症し、内服中止となった。飲水を促し、補液施行で症状は軽快した。他の1例はTLV投与後から尿回数が1日30回以上にまで増加し、夜間頻尿による不眠のため投与開始4日目に内服中止とした。

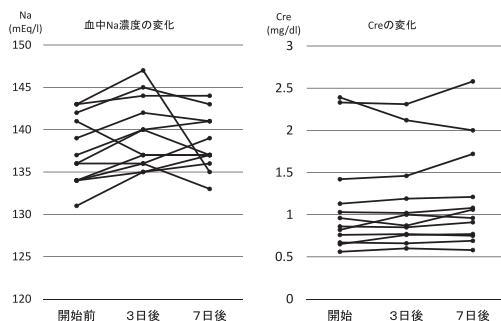


図4 トルパブタン投与時の血清Na濃度およびクレアチニン濃度の変化

III 考 察

今回の検討では非代償性肝硬変12例にTLVを導入し、10症例で体重減少がみられ有効率は83%であった。1週間で3kg以上の体重減少がみられた症例の割合は11例中7例(64%)となっており、難治性腹水に対する治療効果としてTLVは大変有用であると考えられた。

TLVの効果予測因子に関して、1週間での体重減少量を3kg以上と3kg未満に分けて検討を行ったが、年齢のみが有意な因子と判定されたものの、治療前の各種臨床背景や治療前データからは予測因子は指摘できなかった。効果不十分群で年齢が有意に低かった原因ははっきりしないが、比較的若い年代から非代償性肝硬変にまで進行した症例群と考えられ、全体的に肝予備能の低い症例が集まっていた結果かもしれない。このようなTLVの効果予測因子に関しては、今後症例を重ねてさらなる検討が必要と思われる。

TLV内服開始後早期に治療効果を予測する因子として、心不全に対する投与において内服後の尿浸透圧変化が有用であるとの報告⁶⁾がある。TLVは電解質の出入りを伴わない水利尿薬であるため、効果が発現した時に尿浸透圧が低下するのは当然の反応と思われる。したがって尿浸透圧低下量が多い症例で体重減少効果が高いことは当然予測され、実際に我々の検討例のなかでも9例中6例で相関がみられた。

しかし低K血症を伴った症例，糖尿病性腎症を伴った症例，TACE治療直後の肝不全症例の3例ではこの相関からはずれていた。高度肝不全や腎不全の進行がTLVの効果に影響している可能性が示唆された。

副作用として脱水に伴う口渇や腎不全，高Na血症に注意すべきとされている⁷⁾。今回の症例の中では血清Naや血清Cr値には有意な変化はみられず，TLVは比較的安全に使用することが確認された。投与中止となった症例は2例で，TLVの効果により脱水・腎機能低下，そして肝性脳症を起こした症例と，あまりに高度の頻尿に耐えられなかった症例であった。TLVの効果が大変強いための副作用であったと考えられ，各症例の病態に応じて臨床症状を確認しながらの投与調節が重要であると考えられた。

肝硬変に伴う難治性腹水の症例は肝硬変の治療・コントロールの進歩に伴って増加してきており，TLVによる治療を要する症例が今後も増加する可能性は高いと考えられる。今後さらに検討を加えてTLV効果を安全に高めていく工夫が必要と思われる。

IV ま と め

腹水・胸水・浮腫を伴う非代償性肝硬変症例に対してTLV投与を行った結果，12例中10例（83%）の症例で体重減少効果が得られた。TLV投与前データからの効果予測は困難であった。投与後6時間での尿浸透圧低下量は多くの例で体重減少量と相関していたが，電解質異常例，肝不全進行中の例，腎機能低下例ではその相関からはずれていた。TLVによる重篤な副作用は認めなかった。

参 考 文 献

- 1) Gines P, Cardenas A, Arroyo V, et al : Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 350: 1646–1654, 2004.
- 2) 日本消化器病学会・編：肝硬変診療ガイドライン，116–133, 2010.

- 3) Sakaida I, Kawazoe S, Kajimura K, et al : Tolvaptan for improvement of hepatic edema: A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatol Res* 44 : 73–82, 2014.
- 4) Okita K, Sakaida I, Okada M, et al : A multicenter, open-label, dose-ranging study to exploratively evaluate the efficacy, safety, and dose-response of tolvaptan in patients with decompensated liver cirrhosis. *J.Gastroenterol* 45 : 979–987, 2010.
- 5) Okita K, Kawazoe S, Hasebe C, et al : Dose-finding trial of tolvaptan in liver cirrhosis patients with hepatic edema : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatol Res* 33: 83–91, 2014.
- 6) Imamura T, Kinugawa K, Munatsuki S, et al : Urine osmolality estimated using urea nitrogen, sodium and creatinine can effectively predict response to tolvaptan in decompensated heart failure patients. *Circ J* 77 : 1208–1213, 2013.
- 7) 古澤彩美，富永直人：新しい作用機序をもつ利尿薬トルパプタンの使い方と注意点，月刊薬事 56:175–178, 2014.